

Sulbactam/cefoperazone と amikacin あるいは doxycycline 併用の 基礎的検討および肺癌二次感染に対する比較試験

渡辺 彰^{a)}・中井 祐之¹⁾・斎藤 純一¹⁾

本田 芳宏¹⁾・徳江 豊²⁾

東北大学加齢医学研究所呼吸器内科*

本 間 光 信

市立秋田総合病院第三内科

吉 田 司³⁾・武内 健 一

岩手県立中央病院呼吸器科

林 泉^{a)}

癌研究会附属病院内科

滝 沢 茂 夫・柳 瀬 賢 次

聖隷三方原病院呼吸器科

大 泉 耕 太 郎^{a)}・市 川 洋 一 郎

久留米大学医学部第一内科

藤 野 和 馬・荒 木 健

済生会二日市病院内科

川 原 正 士

聖マリア病院呼吸器内科

南 浩・田 中 二 三 郎

社保久留米第一病院呼吸器内科

光 武 良 幸・東 敏 寛

甘木朝倉医師会病院内科

^{a)} 小委員会委員

¹⁾ 現: 仙台厚生病院内科

²⁾ 現: 国立がんセンター中央病院臨床検査部

³⁾ 現: 吉田司医院

(平成 5 年 8 月 16 日受付・平成 5 年 9 月 13 日受理)

Sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) と amikacin (AMK) の併用 (A 群) および SBT/CPZ と doxycycline (DOXY) の併用 (B 群) の *in vitro* 併用効果を比較し、肺癌合併呼吸器感染症と敗血症を対象に無作為割付け比較試験を行った。MSSA と MRSA には B 群の、緑膿菌には A 群の *in vitro* 併用効果が強かった。臨床試験では SBT/CPZ を 2g, AMK と DOXY は 100 mg を 1 日 2 回点滴静注で平均 12.4 日投与した。投与 46 例 (A 群/B 群 = 20/26, 内脱落 4 例 = 同 3/1) 中, 効果判定可能な 37 例 (同 17/20) は肺炎・肺化膿症 29 例 (同 13/16), 下気道感染 5 例 (同 3/2), 敗血症 3 例 (同 1/2) を数え, 背景因子に差はなかった。有効率は A 群 65%, B 群 80% で有意差はないが, B 群は Performance Status の進行例

や気管支閉塞例でも有効率が高かった。細菌学的効果の判定可能な両群各9例で、A群6株、B群8株が消失した。感染所見不明確で効果判定から除外した5例(同0/5)を含む42例で安全性を検討し、発熱、下痢を各1例(B群)、GOT・GPT上昇を3例(B群)、BUN上昇を1例(A群)に認めたが中止後改善した。肺癌合併感染に対して β -lactam剤とtetracycline剤との併用は優れているが、副作用に留意する必要がある。

Key words: 肺癌二次感染, 併用療法, sulbactam/cefoperazone, amikacin, doxycycline

肺癌患者の過半数に感染症(以下、肺癌二次感染)が併発するが大部分が呼吸器感染症であり、化学療法の有効率は50~60%に止まって通常の感染症より劣っている^{1,2)}。さらに、感染併発により癌治療導入が困難となるために感染非併発例より予後が著しく悪化し¹⁾、肺癌患者の20~40%で感染が直接死因になるとされる³⁻⁵⁾。我々は以前から肺癌二次感染に対して β -lactam剤を中心とする併用療法が有用であることを報告してきた⁶⁻¹⁰⁾が、その一環として今回は複数の施設からなる協同研究班を組織し、sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) と amikacin (AMK) の併用および SBT/CPZ と doxycycline (DOXY) の併用の比較試験を行って特に後者で優れた成績が得られたので、基礎的な検討成績を含めて以下に報告する。

I. 対象と方法

1. 基礎的検討

肺癌二次感染において重要^{1,2)}な黄色ブドウ球菌と緑膿菌を対象として SBT/CPZ と AMK 併用および SBT/CPZ と DOXY 併用の *in vitro* 併用効果を寒天平板希釈チェス盤法で検討した。日本化学療法学会標準法にもとづいて各濃度の2つの薬剤を含む寒天平板を Mueller Hinton Agar (MHA, Difco) を用いて作成した。研究室保存の臨床分離の黄色ブドウ球菌26株(MRSAとMSSAが各13株)とSBT/CPZ耐性株を中心とする緑膿菌27株をあらかじめ Mueller Hinton Broth (Difco) で37°C、20時間培養し、その100倍希釈液の1白金耳量を先のMHA上に塗抹した。37°Cで20時間培養後肉眼的にコロニーの発育を観察し、FIC係数を算出した。なお、各薬剤を単独を含む平板を作成して同様にMICを測定した。

2. 臨床的検討(比較試験)

著者らの施設に入院中の肺癌患者の中で感染症状・所見を呈した患者を対象とし、封筒法により2つの投与方法のいずれかを指定した。すなわち、あらかじめ各施設毎に各群4例ずつ計8例分の投与方法を無作為に割付けておき、本試験への採用順に1例毎に開封していずれかの投与方法を指定した。A群はSBT/CPZとAMKの併用投与、B群はSBT/CPZとDOXYの併

用投与方法であるが、SBT/CPZは1回2g、AMKとDOXYは1回100mgをいずれも1日2回点滴静注し、他の抗菌性薬剤や副腎皮質ステロイド剤の投与は禁止した。薬剤はA群ではAMKを先行投与、B群ではSBT/CPZを先行投与し、いずれの薬剤も1回30分で点滴静注した。投与期間は3日以上を原則として主治医の判断にゆだねたが、3~18日にわたり平均12.4日であった。本試験への症例登録は平成3年9月から平成4年9月までとし、1例毎に主治医の効果判定を行った後、3名からなる小委員会では全例の効果判定を検討してその結果を各主治医と協議し、研究班全体の判定の統一を図った。

II. 成績

1. *In vitro* 併用効果

1) MIC

Table 1に各薬剤の単独および併用時のMICを示した。MSSAとMRSAに対してはDOXYのMICがもっとも小さく、SBT/CPZのMICは特にMRSAに対して大きかった。しかし、SBT/CPZとDOXYの併用群におけるMICの低下はSBT/CPZとAMKの併用群より大きかった。一方、今回検討の対象とした緑膿菌は主にSBT/CPZ耐性株を選択したため、Table 1に示されるようにSBT/CPZのMIC₅₀とMIC₉₀は50 μ g/mlと400 μ g/mlと大きな値を示し、単独での抗菌力はAMKがもっとも優れていた。併用時においてもSBT/CPZとDOXYの併用群よりSBT/CPZとAMKの併用群におけるMICの低下が大きかった。

2) FIC係数

Table 2に2つの併用の各菌種に対するFIC係数の範囲と平均を示した。MSSAとMRSAに対してはSBT/CPZとDOXY併用群のFIC係数が小さく、緑膿菌に対してはSBT/CPZとAMK併用群のFIC係数が小さかった。いずれの菌種およびいずれの併用においても平均FIC係数は0.5から0.7までに分布して部分的相乗作用が示された。

2. 臨床成績

1) 症例の分布

Table 1. MIC ranges, MIC₅₀ and MIC₉₀ of sulbactam/cefoperazone, amikacin and doxycycline against 13 clinical isolates each of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and against 27 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*

Species	Agent	MIC (μg/ml)						
		determined without partner drug			determined in the presence of a partner drug			
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	(partner drug)	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (MSSA)	SBT/CPZ	1.56 ~ 6.25	3.13	3.13	(AMK)	0.013 ~ 6.25	1.56	3.13
					(DOXY)	0.013 ~ 3.13	0.78	1.56
	AMK	0.78 ~ 50	1.56	6.25	(SBT/CPZ)	0.78 ~ 50	1.56	6.25
<i>S. aureus</i> (MRSA)	SBT/CPZ	25 ~ >800	200	800	(AMK)	1.56 ~ 800	25	400
					(DOXY)	0.39 ~ 400	6.25	200
	AMK	12.5 ~ 50	12.5	25	(SBT/CPZ)	3.13 ~ 25	12.5	25
<i>P. aeruginosa</i>	SBT/CPZ	3.13 ~ 800	50	400	(AMK)	0.20 ~ 100	6.25	100
					(DOXY)	1.56 ~ 200	12.5	200
	AMK	0.78 ~ 100	6.25	50	(SBT/CPZ)	0.20 ~ 50	1.56	25
	DOXY	12.5 ~ 100	50	100	(SBT/CPZ)	1.56 ~ 100	25	50

AMK: amikacin, DOXY: doxycycline, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone

Table 2. FIC indices of a combination of sulbactam/cefoperazone plus amikacin or doxycycline against 13 isolates each of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and against 27 isolates of *Pseudomonas aeruginosa*

Species	FIC index			
	SBT/CPZ+AMK		SBT/CPZ+DOXY	
	range	mean	range	mean
<i>S. aureus</i> (MSSA)	0.504 ~ 1.000	0.693	0.500 ~ 1.000	0.649
<i>S. aureus</i> (MRSA)	0.508 ~ 1.000	0.683	0.266 ~ 0.750	0.501
<i>P. aeruginosa</i>	0.250 ~ 1.000	0.627	0.500 ~ 1.000	0.688

SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, AMK: amikacin, DOXY: doxycycline

登録症例は計 46 例 (A 群/B 群 = 20 例/26 例) を数えたが、A 群の 3 例では基礎疾患の肺癌の重症度が高く試験開始 8 日以内に死亡し、また B 群の 1 例は試験開始後の観察と調査表の記載が不十分であったため、いずれもすべての効果判定から除外した。残る 42 例 (17/25) を安全性判定に採用したが、その内感染症状・所見が不明確な 5 例 (0/5) を除外した 37 例 (17/20) で臨床効果を判定した。37 例の背景因子を Table 3 に示した。性別、年齢、肺癌細胞型別、肺癌臨床病期分類、Performance Status (PS)、気管支の狭窄ないし閉塞¹⁾、白血球減少、感染症の重症度および感染発症時期のいずれにおいても A 群と B 群との間で統計学的に有意差はないが、B 群に重症例が若干

多かった。

2) 臨床効果

Tables 4, 5 に 1 例毎の臨床成績を示し、Table 6 に疾患別の臨床成績を示した。A 群の 17 例中著効が 1 例、有効が 10 例、やや有効と無効が各 3 例で有効率は 65% であった。B 群では 20 例中著効が 4 例、有効が 12 例、やや有効と無効が各 2 例で有効率は 80% であるが、両群間に有意差はなかった。Table 7 には肺癌臨床病期分類、PS 別および気管支の狭窄・閉塞の有無別の臨床効果を示した。臨床病期別では両群共いづれの病期においても同等の有効率を示したが、PS 別では A 群が PS の進行に連れ有効率が低下した。気管支狭窄・閉塞に関しては、A 群では狭窄・閉

Table 3. Patient characteristics

Items	Classification	No. of patients		Statistical analysis
		regimen A ¹⁾	regimen B ²⁾	
Sex	male	16	16	NS
	female	1	4	
Age (years)	~49	1		NS
	50~59	4	4	
	60~69	4	6	
	70~79	7	8	
	80~	1	2	
Cell type of lung cancer	squamous cell ca.	6	11	NS
	adenocarcinoma	7	6	
	small cell ca.	3	1	
	large cell ca.	1	1	
	alveolar cell ca.		1	
Stage of lung cancer	IIIa	3	1	NS
	IIIb	6	6	
	IV	8	13	
Performance status	0		1	NS
	1	8	5	
	2	3	5	
	3	3	5	
	4	3	4	
Degree of narrowing of the bronchus ³⁾	no	5	5	NS
	yes	12	15	
Leucocytopenia (<1,500/mm ³)	no	16	19	NS
	yes	1	1	
Severity of infection	mild	2	6	NS
	moderate	15	11	
	severe		3	
Occurrence of infection	on admission	8	8	NS
	post cancer chemotherapy	3	3	
	during observation	6	9	

¹⁾ Combined chemotherapy with sulbactam/cefoperazone + amikacin

²⁾ Combined chemotherapy with sulbactam/cefoperazone + doxycycline

³⁾ Evaluation by bronchoscopy, CT and conventional tomography

塞のある症例の有効率が低下するが、B群では狭窄・閉塞の有無にかかわらず同等の有効率が示された。

3) 細菌学的効果

Table 8 に細菌学的成績を示した。両群共 9 株の病原性菌を分離し、治療後 A 群では 6 株が消失して 67% の菌消失率であり、B 群では 8 株が消失して 89% の菌消失率であった。

4) 副作用

Table 9 に試験期間中に見られた 2 例の副作用と 4 例の臨床検査値異常の内容を示した。副作用の 2 例は B 群で見られ、発熱と下痢であったが、いずれも試験

終了後に消失した。臨床検査値異常は A 群の BUN 上昇 1 例と B 群の GOT・GPT 上昇 3 例であったがいずれも一過性で、1 例は投与中に、他の 2 例も試験終了後に消失した。

III. 考 察

治療が困難で予後の不良な肺癌二次感染に対して私共は併用療法の有用性を基礎的・臨床的に報告してきた⁶⁻¹⁰⁾。臨床的には 1970 年代には β -lactam 剤単独よりもそれに aminoglycoside 剤を併用した際の有効率が有意に高く、1980 年代前半にはこれに tetracycline 剤を併用した場合の有効率がさらに有意に高い

Table 4-1. Therapeutic effects of combined chemotherapy with subactam/cefoperazone plus amikacin on secondary infection associated with lung cancer

No.	Age Sex BW ¹⁾	Type of infection, Severity, Onset	Stage ²⁾ , PS ³⁾ Cell type Bronc. obstr. ⁵⁾	Daily dose SBT/CPZ, AMK (Duration)	Clinical response (before/during/after)			Chest X-P findings	Clinical effects	Adverse effects, Remarks [*]	
					Bacteriological effects	fever (°C)	BSR (mm/h)				CRP (/mm ³)
1	65 yr. male ND ²⁾	pneumonia moderate/during observation period	IV, 4 adeno ca. yes	4 g, 400 mg (12 days)	not examined	37.2	32	10.5	14,170	deterioration poor	-
						36.2					
2	61 yr. male 50 kg	respiratory tract infection/moderate post-radiation	IIIa, 4 squamous cell ca. yes	4 g, 200 mg (15 days)	<i>H. influenzae</i>	36.9			4,250	deterioration fair	-
						36.5					
3	72 yr. male 45 kg	pneumonia moderate on admission	IIIa, 1 squamous cell ca. yes	2 g, 200 mg (14 days)	normal flora	36.7	112	6.5	13,100	no change good	-
						36.8	72	4.1	10,400		
4	57 yr. male 66 kg	respiratory tract infection/moderate on admission	IIIb, 1 large cell ca. yes	4 g, 200 mg (11 days)	not examined	38.4	74	4.2	9,700	no change good	-
						36.4	109	3.6	5,400		
5	58 yr. male 57 kg	pneumonia severe/during observation period	IV, 4 squamous cell ca. yes	4 g, 200 mg (5 days)	normal flora	38.3	96	17.6	9,300	not evaluable	*died during therapy
						36.8		20.0	12,100		
6	67 yr. male 55 kg	resp. tract infection moderate/during observation period	IV, 3 adeno ca. yes	4 g 200 mg (8 days)	normal flora	37.4	105	2.2	11,700	not evaluable	*died during therapy
						37.4					
7	74 yr. male 90 kg	respiratory tract infection/mild post ca. chemotherapy	IIIb, 1 small cell ca. no	4 g, 200 mg (7 days)	not examined	38.4	30	5.5	1,400	improved good	-
						37.0		9.4	3,300		
						36.8	52	0.8	10,000		

¹⁾ B. W. = body weight ²⁾ ND=not determined ³⁾ Stage of lung cancer ⁴⁾ PS = performance status⁵⁾ Bronchial stenosis or obstruction was diagnosed by bronchoscopic examination, CT examination and conventional X-ray tomogram

SBT/CPZ: subactam/cefoperazone, AMK: amikacin

Table 4-2. Therapeutic effects of combined chemotherapy with subactam/cefoperazone plus amikacin on secondary infection associated with lung cancer

No.	Age	Sex BW ¹⁾	Type of infection, Severity, Onset	Stage ²⁾ , PS ³⁾ Cell type Bronc. obstr. ³⁾	Daily dose SBT/CPZ, AMK (Duration)	Clinical response (before/during/after)				WBC (/mm ³)	Chest X-P findings	Clinical effects	Adverse effects, Remarks*
						Bacteriological effects	fever (°C)	BSR (mm/h)	CRP				
8	51 yr.	male	sepsis suspected moderate	IV, 1 adeno ca.	4 g, 200 mg (7 days)	not examined	38.0	107	12.8	7,900	no change	excellent	—
9	42 yr.	male	resp. tract infection moderate/during observation period	IV, 2 adeno ca. yes	4 g, 200 mg (13 days)	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	37.7	82	16.1	9,900	no change	good	—
10	63 yr.	male	pneumonia moderate on admission	IIIb, 1 squamous cell ca. yes	2 g, 200 mg (7 days)	normal flora	36.6	104	7.5	10,300	slightly improved	fair	—
11	84 yr.	male	pneumonia moderate/during observation period	IV, 4 adeno ca. yes	2 g, 100 mg (14 days)	<i>P. aeruginosa</i>	36.9	34	5.3	6,900	no change	fair	—
12	58 yr.	male	pneumonia moderate on admission	IV, 3 adeno ca. yes	4 g, 200 mg (4 days)	normal flora	36.7	17.9	17.9	7,200	slightly improved	poor	BUN ↑ 18.4→27.9
13	72 yr.	male	pneumonia moderate on admission	IV, 1 adeno ca. yes	4 g, 200 mg (11 days)	<i>P. fluorescens</i>	37.4	75	10.1	10,200	improved	good	—
14	67 yr.	male	pneumonia moderate/during observation period	IIIb, 2 small cell ca. yes	2 g, 200 mg (11 days)	<i>S. aureus</i>	38.0	16.81	16.81	7,500	not evaluable	good	—

¹⁾ B. W. = body weight ²⁾ ND = not determined ³⁾ PS = performance status⁴⁾ PS = performance status
⁵⁾ Bronchial stenosis or obstruction was diagnosed by bronchoscopic examination, CT examination and conventional X-ray tomogram
SBT/CPZ: subactam/cefoperazone, AMK: amikacin

Table 4-3. Therapeutic effects of combined chemotherapy with sulbactam/cefoperazone plus amikacin on secondary infection associated with lung cancer

No.	Age Sex BW ¹⁾	Type of infection, Severity, Onset	Stage ²⁾ , PS ⁴⁾ Cell type Bronc. obstr. ³⁾	Daily dose SBT/CPZ, AMK (Duration)	Clinical response (before/during/after)				Chest X-P findings	Clinical effects	Adverse effects, Remarks [*]
					Bacteriological effects	fever (°C)	BSR (mm/h)	CRP (/mm ³)			
15	79 yr. male 35 kg	pneumonia moderate/during observation period	IIIb, 2 squamous cell ca. no	4 g, 200 mg (14 days)	<i>E. cloac.</i> + <i>Strept.</i> sp.	36.6	41	±	12,300	slightly improved	poor
						36.4	47	-	13,000		
16	67 yr. male 51 kg	pneumonia moderate/during observation period	IIIb, 3 small cell ca. yes	4 g, 200 mg (6 days)	not examined	36.6	9.4	9.4	20,900	no change	excluded from evaluation
						36.3			19,000		
17	74 yr. female 50 kg	pneumonia mild on admission	IIIa, 1 squamous cell ca. yes	2 g, 200 mg (10 days)	normal flora	36.7		1.8	6,200	improved	good
						36.8		1.5	4,800		
18	72 yr. male 52 kg	pneumonia moderate/during observation period	IV, 3 adeno ca. no	4 g, 200 mg (14 days)	normal flora	37.0		1.8	5,100	slightly improved	good
						38.5	70	6+	18,000		
19	76 yr. male 48 kg	pneumonia moderate on admission	IV, 3 small cell ca. no	4 g, 200 mg (14 days)	<i>H. parainfluenzae</i>	38.2		4+	15,000	slightly improved	good
						37.2		4+			
20	57 yr. male 64 kg	lung abscess mild on admission	IIIb, 1 squamous cell ca. yes	4 g, 200 mg (11 days)	normal flora	37.3	74	4+	8,200	slightly improved	good
						37.2					
						37.0	73	3+	6,200		
						37.0	37	2.4	9,100		
						36.8	49	2.8	7,600		
						36.4	18	0.3	8,200		

¹⁾ B. W. = body weight ²⁾ ND = not determined ³⁾ Stage of lung cancer ⁴⁾ PS = performance status⁵⁾ Bronchial stenosis or obstruction was diagnosed by bronchoscopic examination, CT examination and conventional X-ray tomogram
SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, AMK: amikacin

Table 5-1. Therapeutic effects of combined chemotherapy with sulbactam/cefoperazone plus doxycycline on secondary infection associated with lung cancer

No.	Age	Sex	Type of infection, Severity, Onset	Stage ¹⁾ , PS ¹⁾	Cell type	Daily dose	Clinical response (before/during/after)			Chest X-P findings	Clinical effects	Adverse effects, Remarks*		
							Bacteriological effects	fever (°C)	BSR (mm/h)				CRP (/mm ³)	WBC (/mm ³)
1	84 yr.	male	pneumonia	IIIb, 2	squamous cell ca.	4 g, 200 mg (11 days)	—	37.8	15.25	16,760	improved	excellent	—	
			moderate	no				36.7	5.69	6,730				
			post anti ca. therapy	yes				37.2	3.96	7,360				
2	81 yr.	male	pneumonia + empyema	IV, 4	large cell ca.	4 g, 200 mg (18 days)	normal flora	37.5	7.35	6,790	slightly improved	good	GOT 23-69 GPT 13-59	
			moderate/during observation period	yes			37.1	—	—					
				yes			36.7	4.48	5,200					
3	59 yr.	female	pneumonia	IV, 3	adeno ca.	4 g, 200 mg (15 days)	normal flora	38.0	62	7.05	6,510	improved	good	—
			moderate/during observation period	yes			37.0	104	6.77	4,450				
				yes			36.9	62	0.84	3,740				
4	71 yr.	male	respiratory tract infection/moderate	IV, 3	small cell ca.	4 g, 200 mg (15 days)	<i>A. calcoaceticus</i>	36.8	85	3.61	2,040	not evaluable	excluded from evaluation	—
				no			36.6	73	3.22	2,670				
				no			—	—	—	—				
5	72 yr.	male	pneumonia	IV, 4	large cell ca.	4 g, 200 mg (16 days)	normal flora	36.4	59	2.5	14,300	deteriorated	excluded from evaluation	—
			moderate	yes			36.3	49	2.6	14,800				
			on admission	yes			36.3	34	4.1	17,200				
6	54 yr.	male	pneumonia	IIIa, 2	squamous cell ca.	2 g, 200 mg (15 days)	normal flora	37.8	83	5.0	13,200	no change	poor	—
			moderate	yes			37.3	53	5.8	15,700				
			on admission	yes			37.1	42	5.4	14,900				
7	58 yr.	male	pneumonia	IV, 1	squamous cell ca.	2 g, 200 mg (9 each days)	normal flora	37.2	—	8,200	improved	good	—	
			mild/during observation period	yes			37.0	49	1.5	7,500				
				yes			36.8	38	0.7	9,400				

¹⁾ B. W. = body weight ²⁾ ND = not determined ³⁾ Stage of lung cancer ⁴⁾ PS = performance status⁵⁾ Bronchial stenosis or obstruction was diagnosed by bronchoscopic examination, CT examination and conventional X-ray tomogram⁶⁾ Leucocytosis was considered due to G-CSF producing tumor

SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, DOXY: doxycycline

Table 5-2. Therapeutic effects of combined chemotherapy with sulbactam/cefoperazone plus doxycycline on secondary infection associated with lung cancer

No.	Age	Type of infection, Severity, Onset	Stage ¹⁾ , PS ²⁾ Cell type Bronc. obstr. ³⁾	Daily dose SBT/CPZ, DOXY (Duration)	Clinical response (before/during/after)			WBC (/mm ³)	Chest X-P findings	Adverse effects, Remarks ⁴⁾	
					Bacteriological effects	fever (°C)	BSR (mm/h)				CRP (/mm ³)
8	67 yr. male 46 kg	resp. tract infection mild/during observation period	IV, 2 squamous cell ca. yes	4 g, 200 mg (15 days)	normal flora	37.2	100	5.8	9,400	no change	good
						37.2	75	5.4	7,600		
9	58 yr. male 68.5 kg	pneumonia moderate/during observation period	IV, 4 squamous cell ca. yes	4 g, 200 mg (15 days)	normal flora	36.9	144	24.62	52,100 ⁵⁾	no change	excluded from evaluation
						37.6	25.8	13,050			
10	68 yr. male 56 kg	pneumonia moderate on admission	IIIb, 1 squamous cell ca. yes	4 g, 200 mg (11 days)	normal flora	37.2	62	7.3	9,000	improved	good
						36.8	19	2.4	7,200		
11	78 yr. female 60 kg	pneumonia moderate/during observation period	IV, 1 adeno ca. yes	4 g, 200 mg (18 days)	normal flora	38.4	41	9.7	10,700	slightly improved	excellent
						36.7	45	0.4	7,000		
12	70 yr. male 60.1 kg	pneumonia + pleuritis severe on admission	III, 0 squamous cell ca. yes	4 g, 200 mg (14 days)	normal flora	36.6	57	19.8	12,100	no change	excellent
						35.3	72	14.9	8,200		
13	59 yr. male 43 kg	sepsis suspected severe post ca. therapy	IV, 2 adeno ca. no	4 g, 200 mg (14 days)	not examined	38.8			600	not evaluable	good * G-CSF 7 days
						38.0			400		
14	73 yr. male 72 kg	pneumonia moderate on admission	IIIb, 1 squamous cell ca. yes	2 g, 200 mg (14 days)	<i>S. pneum.</i> + <i>H. infl.</i>	39.0	95	13.8	12,700	markedly improved	excellent
						36.4	127	14.8	5,000		
						36.2	120	1.8	4,300		

¹⁾ B. W. = body weight ²⁾ ND = not determined ³⁾ Stage of lung cancer ⁴⁾ PS = performance status⁵⁾ Bronchial stenosis or obstruction was diagnosed by bronchoscopic examination, CT examination and conventional X-ray tomogram⁶⁾ Leucocytosis was considered due to G-CSF producing tumor

SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, DOXY: doxycycline

Table 5-3. Therapeutic effects of combined chemotherapy with sulbactam/cefoperazone plus doxycycline on secondary infection associated with lung cancer

No.	Age	Type of infection, Severity, Onset	Stage ¹⁾ , PS ¹⁾ Cell type Bronc. obstr. ³⁾	Daily dose		Clinical response (before/during/after)			WBC (/mm ³)	CRP	BSR (mm/h)	fever (°C)	Chest X-P findings	Clinical effects	Adverse effects, Remarks ⁴⁾
				SBT/CPZ, DOXY (Duration)	DOXY	Bacteriological effects	BSR	CRP							
15	64 yr. male 55 kg	sepsis suspected severe on admission	IV, 4 adeno ca. no	4 g, 200 mg (15 days)	20.8	123	37.7	normal flora	20.8	8.0	97	37.0	no change	good	—
16	77 yr. male 39 kg	pneumonia moderate on admission	IV, 3 adeno ca. no	2 g, 200 mg (14 days)	not examined	46	37.8	not examined	5.9	8,300	37.3	46	slightly improved	good	—
17	68 yr. male 32 kg	pneumonia mild on admission	IV, 2 squamous cell ca. yes	4 g, 200 mg 2 g, 200 mg (7→4 days)	S. aureus + A. calco.	96	37.4	—	5.3	4,300	36.2	83	improved	good	diarrhea
18	72 yr. female 41 kg	pneumonia mild post ca. therapy	IV, 4 adeno ca. no	4 g, 200 mg (10 days)	normal flora	116	38.0	normal flora	17.40	11,100	37.2	62	slightly improved	fair	GOT/GPT 34/37→ 61/45
19	64 yr. male 60 kg	pneumonia moderate on admission	IV, 4 squamous cell ca. yes	4 g, 200 mg (4 days)	not examined	44	38.8	not examined	13.61	10,500	38.7	44	no change	poor	—
20	58 yr. male 65 kg	pneumonia moderate post ca. therapy	IIIb, 0 adeno ca. yes	4 g, 200 mg (3 days)	normal flora	56	37.2	normal flora	11.9	2,700	38.4	56	not evaluable	excluded from evaluation	drug fever
21	78 yr. female 35 kg	pneumonia moderate/during observation period	IV, 3 alveolar cell ca. yes	2 g, 200 mg (13 days)	S. epidermidis	170	39.4	S. epidermidis	6+	7,200	39.2	171	slightly improved	good	—

¹⁾ B. W. = body weight ²⁾ ND = not determined ³⁾ Stage of lung cancer ⁴⁾ PS = performance status⁵⁾ Bronchial stenosis or obstruction was diagnosed by bronchoscopic examination, CT examination and conventional X-ray tomogram⁶⁾ Leucocytosis was considered due to G-CSF producing tumor

SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, DOXY: doxycycline

Table 5-4. Therapeutic effects of combined chemotherapy with sulbactam/cefoperazone plus doxycycline on secondary infection associated with lung cancer

No.	Age	Type of infection, Severity, Onset	Stage ¹⁾ , PS ¹⁾ Cell type Bronc. obstr. ²⁾	Daily dose		Clinical response (before/during/after)				Chest X-P findings	Clinical effects	Adverse effects, Remarks ³⁾	
				SBT/CPZ, DOXY (Duration)	DOXY (Duration)	Bacteriological effects	fever (°C)	BSR (mm/h)	CRP (/mm ³)				WBC (/mm ³)
22	76 yr. male 44 kg	resp. tract infection mild/during observation period	IIIb, 1 squamous cell ca. yes	4 g, 200 mg (14 days)		<i>P. aeruginosa</i>	37.6	154	14.08	10,600		fair	-
							38.0		11.66	8,400	no change		
23	77 yr. male 48 kg	pneumonia moderate on admission	IIIa, 0 adeno ca. yes	4 g, 200 mg (7 days)		<i>P. aeruginosa</i>	37.0		11.99	10,300		excluded from evaluation	-
						normal flora	36.4			9,000	slightly improved		
24	65 yr. male 69 kg	pneumonia mild/during observation period	IV, 1 adeno ca. yes	4 g, 200 mg (7 days)		normal flora	36.4	53	3.9	8,200		excluded from evaluation	-
							36.6	30	3.9	8,500	slightly improved		
25	76 yr. male 40 kg	pneumonia mild/during observation period	IIIb, 3 small cell ca. no	4 g, 200 mg (14 days)		normal flora	37.0	14	-	4,200		good	-
							37.3	19	+	4,500	slightly improved		
26	69 yr. male 47.2 kg	pneumonia moderate/during observation period	IV, 3 squamous cell ca. yes	4 g, 200 mg (12 days)		<i>E. aggl.</i> + <i>E. faecalis</i>	36.8	85	19.5	16,800		good	-
						<i>E. faecalis</i>	37.6	73	13.1	14,500	no change		
							35.6	33	6.3	18,000			

¹⁾ B. W. = body weight ²⁾ ND=not determined ³⁾ Stage of lung cancer ⁴⁾ PS=performance status

⁵⁾ Bronchial stenosis or obstruction was diagnosed by bronchoscopic examination, CT examination and conventional X-ray tomogram

⁶⁾ Leucocytosis was considered due to G-CSF producing tumor

SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, DOXY: doxycycline

Table 6. Clinical effects according to type of infection

Regimen	Type of infection	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	
A	Pneumonia	11		6	2	3	55
	Lung abscess	1		1			100
	Lower RTI	4		3	1		75
	Sepsis	1	1				100
	Subtotal	17	1	10	3	3	65*
B	Pneumonia	16	4	9	1	2	81
	Lower RTI	2		1	1		50
	Sepsis	2		2			100
	Subtotal	20	4	12	2	2	80*
	Grand total	37	5	22	5	5	73

* NS

Table 7. Clinical effects according to the stage of lung cancer, performance status of patients, and degree of narrowing of the bronchus*

Items		Clinical effects			
		regimen A		regimen B	
		yes ¹⁾ (%)	no ²⁾	yes ¹⁾ (%)	no ²⁾
Stage of lung cancer	IIIa	2 (67)	1	0 (0)	1
	IIIb	4 (67)	2	5 (83)	1
	IV	5 (63)	3	11 (85)	2
Performance status (PS) of patients	0	—	—	1 (100)	0
	1	7 (88)	1	4 (80)	1
	2	2 (67)	1	4 (80)	1
	3	2 (67)	1	5 (100)	0
	4	0 (0)	3	2 (50)	2
Stenosis of the bronchus	(-)	4 (80)	1	4 (80)	1
	(+)	7 (58)	5	12 (80)	3

* Evaluation by bronchoscopy, CT and conventional tomography

¹⁾ "yes": evaluated as excellent or good²⁾ "no": evaluated as fair and poor

ことを報告した⁹⁻¹¹⁾。Tetracycline 剤を併用して有効性が高くなることについて、我々は *in vitro* 併用効果が優れていることをすでに基礎的に確認した¹²⁾が、今回の検討でも肺癌二次感染において重要な黄色ブドウ球菌と緑膿菌に対する *in vitro* 併用効果の検討で部分的相乗作用が示された。しかし、同系統薬剤は体内動態にも優れており、特に肺組織移行が優れている¹³⁻¹⁹⁾ことが臨床における併用効果の発現に寄与していると考えられ、臨床適応の拡大を示唆するものであった。しかるに 1980 年代に実用化された多くの第 3 世代 cephem 剤は、肺癌二次感染例で多く分離されるグラム陰性菌^{1,2)}に対する抗菌力が優れているため

肺癌二次感染に対する臨床成績は改善し、1980 年代後半におけるそれらの薬剤の単独投与の有効率は 1970 年代から 1980 年代にかけての多くの併用療法の有効率と同等のレベルに達して、肺癌二次感染例の 1 年生存率が 13% から 25% へと 2 倍になる²⁾など予後の向上が得られた。単独療法が対象となる症例数の比率も増加して全体の 2/3 を越えており¹⁾、併用療法の優位性が低下したとも言える。しかし、いずれの有効率もいまだに 60% 弱であり^{1,2)}、新たな併用療法の検討を含め、さらに有効性の高い治療方式が期待される。

今回、2 つの併用方式の比較試験を行った。すなわ

Table 8. Bacteriological effects of two regimens

Organism	Regimen A			Regimen B		
	No. of strains	effects		No. of strains	effects	
		yes ¹⁾ (%)	no ²⁾		yes ¹⁾ (%)	no ²⁾
<i>S. aureus</i>	2	2 (100)		2	2 (100)	
<i>S. epidermidis</i>				1	1 (100)	
<i>S. pneumoniae</i>				1	1 (100)	
<i>Streptococcus</i> sp.	1	0 (0)	1			
<i>E. faecalis</i>				1	0 (0)	1
Total of GPC	3	2 (67)	1	5	4 (80)	1
<i>H. influenzae</i>	1	1 (100)		1	1 (100)	
<i>H. parainfluenzae</i>	1	1 (100)				
<i>E. agglomerans</i>				1	1 (100)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100)				
<i>P. aeruginosa</i>	2	0 (0)	2	1	1 (100)	
<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100)				
<i>A. calcoaceticus</i>				1	1 (100)	
Total of GNB	6	4 (67)	2	4	4 (100)	
Grand total	9	6 (67)	3	9	8 (89)	1

¹⁾ "yes": organism was eradicated

²⁾ "no": organism only decreased in number (but not eradicated) or persisted

Table 9. Adverse reactions observed in a total of 42 patients given subactam/cefoperazone in combination with amikacin or doxycycline

Regimen	Clinical symptom	Abnormal laboratory data
A (17*)	—	elevation of BUN (1 patient) (BUN: 18.2→27.9→18.6)
B (25*)	drug fever (1 patient **) diarrhea (1 patient**)	elevation of GOT, GPT (3 patients) (GOT: 23→69, GPT: 13→59) (GOT: 28→66, GPT: 13→111) (GOT: 34→61→30, GPT: 37→45→12)

* Number of patients in whom safety of therapy could be evaluated

** Both disappeared after cessation of therapy

ち、併用の一方に緑膿菌を含む広範な菌種にスペクトラムを有して β -lactamase にも安定な SBT/CPZ を配し、これに AMK と DOXY のいずれを加えた方が優れているかについて無作為割付け比較試験を行った。併用薬にこのような薬剤を選んだのは以下の理由による。すでに我々は β -lactam 剤と aminoglycoside 剤および minocycline の 3 剤併用により肺癌二次感染例に対して 83% の高い有効率⁹⁻¹¹⁾ を得たが、この高い有効率には aminoglycoside 系と tetracycline 系のいずれが大きく寄与しているかは確認できなかった。これを確認するために今回の試験方法を組んだが、その結果、有意差はないものの AMK 併用群の 65% の有効率に対し DOXY 併用群のそれは

80% と優れていた。2 剤併用によるこの有効率はさきの 3 剤併用の成績に匹敵する成績であり、aminoglycoside 剤よりも tetracycline 剤の方が併用効果に大きく寄与することを示唆している。先述のように同系薬剤の肺組織移行が優れていることと、今回の *in vitro* 併用効果の検討で確認された部分的相乗作用が発揮されたためと考えられる。したがって今回の成績は、肺癌二次感染に対する新たな併用療法の適応を確立したものと考えられるが、今後基礎的および臨床的にさらに詳細な検討を加えることも必要と考える。

併用療法における副作用の原因薬剤の推定は困難であるが、今回の発熱と下痢については SBT/CPZ に起因する確率が強いと思われた。一方、臨床検査値異

常に関しては各々の併用薬に起因する可能性が強く考えられた。すなわち、AMK 併用群では BUN 上昇、DOXY 併用群では GOT・GPT 上昇が見られたが、それぞれ AMK と DOXY に起因する可能性が考えられる。軽度で一過性であったとは言え DOXY 併用群での発現率が高く、今後も注意が必要である。

以上、肺癌二次感染に対して SBT/CPZ と AMK 併用および SBT/CPZ と DOXY 併用の比較試験を行っていずれも高い有効率を得たが、特に後者の優れた成績は予後の不良な同感染症に対する新たな治療方式を提示したものと考える。

文 献

- 1) 渡辺 彰, 中井祐之, 斎藤純一, 本田芳宏, 徳江豊, 菅原俊一, 沼田由夏, 菊地利明, 佐藤謙二, 松原信行: 肺癌患者に合併する呼吸器感染症の臨床的意義。胸疾会誌 30: 1250~1256, 1992
- 2) 渡辺 彰, 中井祐之, 斎藤純一, 本宮雅吉: 肺癌に合併する呼吸器感染症。癌と化学療法 19: 184~188, 1992
- 3) Straus S E, Pizzo P A, Lutwick L I: Infectious complications of lung cancer. In: Lung Cancer, edited by Straus M J, Second edition, Grune and Stratton Inc., New York, 1983, p.293
- 4) 菊地典雄, 沈 士栄, 村木憲子, 陳 瑞明, 長尾啓一, 瀧沢弘隆, 渡辺昌平, 林 豊: 進行肺癌における併発感染症の臨床的並びに細菌学的研究。肺癌 25: 45~53, 1985
- 5) 鈴木 明, 加藤誠也: 肺癌に合併した呼吸器感染症。Indications in Antibiotic Therapy 1: 3, 1986
- 6) 大泉耕太郎: 肺癌と感染, その特性。呼吸 4: 964~969, 1985
- 7) 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 渡辺 彰, 青沼清一, 大沼菊夫, 大谷紀子, 佐々木玲子, 今野 淳: 肺癌治療における感染症とその対策。癌の臨床 31: 1203~1210, 1985
- 8) 今野 淳, 渡辺 彰: 悪性腫瘍患者と感染, 一肺癌二次感染を中心に。最新医学 42: 1139~1145, 1987
- 9) 渡辺 彰: 肺癌に合併する感染。クリニカ 15: 139~143, 1988
- 10) 大泉耕太郎: 悪性腫瘍(肺癌)に併発した呼吸器感染症。胸疾会誌 27: 286~288, 1989
- 11) 渡辺 彰: 抗生物質併用の適応と組み合わせ方。Medical Practice 3: 990~995, 1986
- 12) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 今野 淳: 抗菌性薬剤の 3 剤併用に関する研究 (III), β -ラクタム系とアミノ配糖体系およびテトラサイクリン系薬剤間の 3 剤併用効果。Chemotherapy 36: 738~742, 1988
- 13) Hartnett B J S, Marlin G E: Doxycycline in serum and bronchial secretions. Thorax 31: 144 H 148, 1976
- 14) Brogan T D, Neale L, Lyle H C, Davies B H, Charles J: The secretion of minocycline in sputum during therapy of bronchopulmonary infection in chronic chest disease. J Antimicrob Chemother 3: 247~251, 1977
- 15) Clauzel A M, Bonnet D, Allegrini J, Simeon de Buochberg M: Concentrations de minocycline dans les sécrétions bronchiques. Nouv Presse Méd 7: 4236, 1978
- 16) Campbell M J: Tetracycline levels in bronchial secretions. J Clin Pathol 23: 427~434, 1980
- 17) Bergogne-Berezin E: Penetration of antibiotics into the respiratory tree. J Antimicrob Chemother 8: 171~174, 1981
- 18) Maesen F P V, Davies B I, Bergh J J A M: Doxycycline and minocycline in the treatment of respiratory infections: a double-blind comparative clinical, microbiological and pharmacokinetic study. J Antimicrob Chemother 23: 123~129, 1989
- 19) Valcke Y, Pauwels R, Straeten M V D: Pharmacokinetics of antibiotics in the lungs. Eur Respir J 3: 715~722, 1990

Sulbactam/cefoperazone plus amikacin versus sulbactam/cefoperazone plus doxycycline: A microbiological study and well-controlled comparative clinical study on infection in association with lung cancer

Akira Watanabe, Yushi Nakai, Jun-ichi Saito,
Yoshihiro Honda, and Yutaka Tokue

Department of Respiratory Medicine, Division of Cancer Control, Institute of
Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan

Mitsunobu Honma

Third Department of Medicine, Akita City Hospital

Tsukasa Yoshida and Ken-ichi Takeuchi

Department of Respiratory Diseases, Iwate Prefectural Central Hospital

Izumi Hayashi

Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

Shigeo Takizawa and Kenji Yanase

Department of Respiratory Diseases, Seirei Mikatahara Hospital

Kotaro Oizumi and Yoichiro Ichikawa

First Department of Medicine, School of Medicine, Kurume University

Kazuma Fujino and Ken Araki

Department of Medicine, Saiseikai Futsukaichi Hospital

Masao Kawahara

Department of Respiratory Diseases, St. Mary's Hospital

Hiroshi Minami and Fumio Tanaka

Department of Medicine, Social Insurance Kurume Daiichi Hospital

Yoshiyuki Mitsutake and Toshihiro Higashi

Department of Medicine, Amagi Asakura Medical Association Hospital

In vitro combined effects of sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) plus amikacin (AMK) and SBT/CPZ plus doxycycline (DOXY) against 13 strains each of clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and 27 strains of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* were evaluated. Against MSSA and MRSA, the combination of SBT/CPZ plus DOXY showed more synergistic combined effects than those of SBT/CPZ plus AMK. On the other hand, the combination of SBT/CPZ plus AMK showed more synergistic combined effects than those of SBT/CPZ plus DOXY against *P. aeruginosa*. A well-controlled study of two different combined regimens, SBT/CPZ plus AMK (Regimen A) and SBT/CPZ plus DOXY (Regimen B), was undertaken to compare the efficacy of the two regimens on infections associated with lung cancer. A daily dose of 2 g of sulbactam/cefoperazone plus 200 mg of amikacin or doxycycline was administered intravenously for 12.4 days (mean) in 46 patients (A/B=20/26) consisting of 27 with pneumonia (17/20), two with lung abscess (2/0), five with chronic respiratory infection (3/2) and three with sepsis (1/2). Clinical efficacy could be evaluated in 37 cases (17/20) and safety in 42 cases (17/25). Clinical efficacy was 65% (11/17) in Regimen A and 80% (16/20) in Regimen B, not a statistically significant difference. Regimen B was effective even in patients with "progressive disease" of lung cancer or with marked bronchial stenosis. Bacteriological effects could be evaluated in nine cases of both regimens. Six strains in Regimen A and eight in Regimen B were eradicated by the therapy. One case each of drug-induced fever and transient diarrhea were observed in Regimen B. These adverse effects disappeared after the cessation of therapy. Three cases of elevated GOT/GPT values were found in Regimen B and one case of elevated BUN value was found in Regimen A during therapy. The above abnormalities of blood chemistry disappeared after therapy. We conclude from the results that the efficacy of the combined chemotherapy of sulbactam/cefoperazone plus doxycycline exceeds that of sulbactam/cefoperazone plus amikacin. More exact observation is required regarding adverse effects.